

FLÄCHE UND MORPHOLOGIE VON KORNEOZYTEN
BEI NAGELERKRANKUNGEN MIT BESCHLEUNIGTEM
UND VERLANGSAMTEM WACHSTUM

Werner Barran

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551912_0022

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. O. Braun-Falco

FLÄCHE UND MORPHOLOGIE VON KORNEOZYTEN BEI
NAGELERKRANKUNGEN MIT BESCHLEUNIGTEM UND
VERLANGSAMTEM WACHSTUM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Werner Barran
aus
Hamburg
1979



Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. Plewig
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. O. Braun-Falco
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.1979

INHALT

A. Zusammenfassung

B. Einleitung

C. Struktur und Histologie des Nagelorgans

D. Material und Methoden

I. Einteilung der Versuchsgruppen

II. Aufschlüsselung des Krankengutes

III. Zellgewinnung

IV. Technik der Zellabnahme

V. Zellfärbung

VI. Zellflächenberechnung

VII. Statistische Methoden

E. Ergebnisse

I. Morphologie der Korneozyten der Nagelplatte

II. Zellflächen der Nagelplattenkorneozyten

F. Diskussion der Ergebnisse

I. Physiologische und pathologische Morphologie
der Nagelplattenkorneozyten

II. Einfluß der Wachstumsgeschwindigkeit der Nägel
auf die Zellfläche

G. Literaturverzeichnis

A. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Flächen von Nagelplattenkorneozyten bei gestörtem Nagelwachstum berechnet. Diese Untersuchung soll zeigen, ob unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten der Nägel auch Unterschiede der Zellflächen zur Folge haben. Hierzu wird das aus 20 Patienten bestehende Krankengut in zwei Gruppen unterteilt.

Die erste Gruppe besteht aus 10 Patienten mit psoriatisch veränderten Nägeln, bei denen die pathologischen Nagelveränderungen immer mit einem beschleunigten Wachstum einhergehen.

Die zweite Gruppe umfaßt zehn Patienten, bei denen die Nagelerkrankungen ein verlangsamtes Wachstum bedingen. Da es sich um relativ seltene Krankheiten handelt, setzt sich diese Gruppe aus Patienten mit so verschiedenen Krankheitsbildern wie Lichen ruber planus (N=3), Alopecia areata (N=4), Zinsser-Cole-Engman-Syndrom (N=1), Koilonychie (N=1) und Trachyonychie (N=1) zusammen.

Von jedem Patienten werden vier verschiedene, pathologisch veränderte Nagelplatten untersucht. Die Zellgewinnung erfolgt mit Hilfe eines Tesafilm-D-Hornschichtabrisses von der Oberfläche der Nagelplatte. Nach der Färbung mit einer Mischung von Methylenblau und Rhodamin B im Verhältnis 3:1 werden von jedem einzelnen Präparat 50 Zellen über ein Projektionsmikroskop gezeichnet. Danach wird die Zellfläche planimetrisch berechnet.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Korneozyten der Nagelplatte bei pathologisch veränderten Nägeln unregelmäßig, polyedrisch konfiguriert sind mit ungeordneten oder fehlenden Trabekelstrukturen. Neben kernlosen Zellen treten, unabhängig von der Wachstumsgeschwindigkeit, zellkernhaltige (parakeratotische) Zellen in unterschiedlicher Anzahl auf. Psoriatisch veränderte Nägel zeichnen sich durch das Auftreten von sogenannten Siegelringzellen ("halo cells") aus.

Während die Durchschnittszellfläche bei schnell wachsenden Nägeln $861 \mu^2$ beträgt, weisen langsam wachsende Nägel eine durchschnittliche Zellfläche von $923 \mu^2$ auf. Nagelplattenzellen zeigen signifikante wachstumsabhängige Größenunterschiede.

Geschlechtsspezifische Unterschiede sind nicht festzustellen.

B. Einleitung

Die Nägel zählen neben den Haaren, den Schweiß- und Talgdrüsen zu den epithelialen Anhangsgebilden der Haut. Sie sind daher wie die einzelnen Hautschichten (Epidermis, Kutis und Subkutis) als Bestandteile des Hautorgans aufzufassen. So wie die äußere Hautschicht, das Stratum corneum der Epidermis, dienen auch die Nägel bzw. die Nagelplatten hauptsächlich dem Schutz vor mechanischen und chemischen Schädigungen. Daneben besitzen die Nagelplatten für die Handreichungen des Alltags noch eine funktionelle Aufgabe, denn erst durch die Nägel wird die Hand zu einem voll brauchbaren Werkzeug. Das Stratum corneum der Epidermis wie auch die Nägel unterliegen weiterhin einer ästhetischen und kosmetischen Funktion, da sie wesentlich zum Aussehen beitragen.

Zwischen Stratum corneum der Epidermis und den Nagelplatten bestehen nicht nur Gemeinsamkeiten, die die Funktionen betreffen, es werden auch die Korneozyten der Epidermis und die der Nagelplatten nach gleichen morphologischen Parametern beurteilt: Zellfläche, Zelldurchmesser, Zellzahl, Zellumriß, Trabekel- und Kernstruktur. Mit den üblichen Verfahren des histologischen Schnittes sind nur Zelldicke und das Persistieren der Zellkerne (Parakeratose) beurteilbar. Um Aussagen über alle morphologischen Parameter machen zu können, müssen die Korneozyten einzeln und unversehrt vorliegen, damit sie dann in der Aufsicht unter dem Mikroskop betrachtet werden können. Untersuchungsmethoden, die dieses ermöglichen, sind erst in den letzten zehn Jahren entwickelt worden.

1939 gelang es Wolf mit seiner Adhäsionsmethode zwar nicht, einzelne Korneozyten, so doch aber ganze Hornschichtlagen der menschlichen Haut, die er mit einem Klebestreifen abriß, in der Aufsicht zu betrachten (51). 1967 wurde diese Methode von Goldschmidt und Kligman wieder aufgenommen und zur "adhesive slide technique" weiterentwickelt, indem die obersten Zellschichten mit einem klebenden Objekt-

träger abgenommen wurden (27). Doch erst als McGinley, Marples und Plewig die schon 1965 von Williamson und Kligman zur Untersuchung der kutanen Mikroflora entwickelte "detergent scrub method" (50) auf die Gewinnung von Hornzellen übertrugen (26), war es möglich, sowohl die oben aufgeführten morphologischen Parameter zu beurteilen, als auch quantitative Aussagen über die Korneozyten der Epidermis zu machen. Hierbei wurden mit einem nicht-ionischen Detergens (Triton-x 100) Korneozyten von der Hautoberfläche abgewaschen und gefärbt. Als ideales Färbemittel, - was Farbintensität, Kontrast und Sauberkeit der Präparate anbelangte -, stellte sich dabei eine 3:1 Mischung von Methylenblau und Rhodamin B heraus (32).

Letztlich ist diese "detergent scrub method" jedoch nur bei der Gewinnung von Korneozyten der Epidermis anwendbar, da im Gegensatz zur Epidermis an der Nagelplatte besonders enge und feste interzelluläre Bindungen vorliegen und die Korneozyten dadurch extrem aneinanderhaften (13). Außerdem geht das Nagelwachstum nicht von unten nach oben, wie das der Epidermis, sondern von proximal nach distal, so daß der Korneozytenverlust durch distales Abtragen und nicht durch Abschuppung erfolgt. Erst durch den 1978 von Germann, in Anlehnung an die "adhesive slide technique" nach Goldschmidt und Kligman, entwickelten Hornzellabriß mit einem speziellen Tesafilm-D dauerhaft, war es möglich, einzelne unversehrte Korneozyten der Nagelplatte zu gewinnen (25). Dieser Tesafilm-D dauerhaft paßt sich den lokalen Unebenheiten der Nagelplatte gut an, ist haftbar, lichtdurchlässig und liefert doch eine Anzahl unversehrter Zellen.

Während es mit dieser Methode erst seit kurzem möglich ist, Korneozyten der Nagelplatte nach allen morphologischen Kriterien hin zu beschreiben, liegen vergleichbare Untersuchungsergebnisse von Korneozyten der Epidermis bereits seit längerer Zeit vor.

Germann untersuchte die Korneozyten gesunder Nägel und stellte dabei ebenso eine signifikante Zellflächenzunahme mit steigendem Lebensalter fest, wie sie Plewig schon für die Korneozyten der Epidermis

beschrieb (25, 40). So betrug die Nagelzellfläche bei Säuglingen $588 \mu^2$, bei Erwachsenen im Alter von 16-36 Jahren $810 \mu^2$ und bei Erwachsenen über 75 Jahren $1026 \mu^2$.

Die regionalen und geschlechtsspezifischen Unterschiede aber, die an den Korneozyten des Stratum corneum beobachtet wurden (39,40), konnten bei den Korneozyten der Nagelplatte nicht festgestellt werden.

In der hier vorgelegten Arbeit soll die Fläche der Nagelzellen bei klinisch gestörtem Nagelwachstum untersucht werden, d.h. bei Nagelerkrankungen, die mit schnellem oder mit langsamem Nagelwachstum einhergehen. An der Epidermis führt beschleunigtes Wachstum zu einer Verminderung der Zellfläche. So fand Hölzle (32), daß das beschleunigte Wachstum der Zellen bei Ekzem und experimenteller Dermatitis, ausgelöst durch Vitamin-A-Säure und durch mechanischen Hornzellabriß, zu Korneozyten führte, die um 15 % kleiner waren als Kontrollzellen klinisch gesunder Haut.

C. Struktur und Histologie des Nagelorgans

Bei der menschlichen Epidermis handelt es sich um ein rudimentäres Gebilde, welches aus Matrix, Nagelbett und der von beiden gebildeten Nagelplatte besteht. Begrenzt wird die Nagelplatte seitlich und proximal von Hautfalten, die als Nagelfalz bezeichnet werden. Die proximale Begrenzung, der proximale Nagelfalz, besteht aus zwei Epithelschichten, deren ventraler Anteil, das Nagelfalzdach, direkt der Matrix und dem neugebildeten Nagel anliegt (1, 5).

Folgende schematische Darstellungen nach Samman (44) in Abbildung 1 und Abbildung 2, sollen den Aufbau des Nagelorgans verdeutlichen.

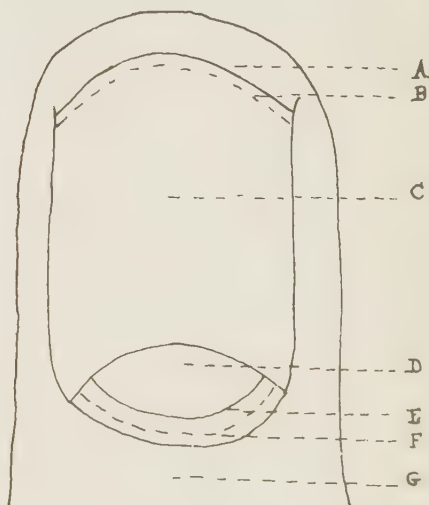


Abb. 1. : Nagel in der Aufsicht und im Schema nach Samman (44)

- | | | |
|-----------------|--------------|----------------|
| A = Nagelrand | D = Lunula | F = Eponychium |
| B = Hyponychium | E = Kutikula | G = Epidermis |
| C = Nagelplatte | | |



Nagel (1) in Seitenansicht

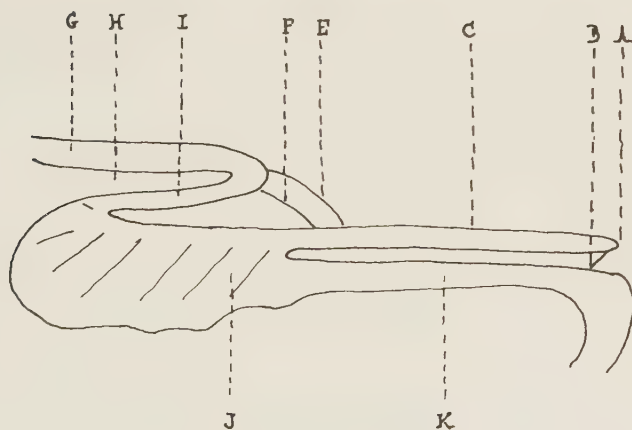


Abb. 2: Nagel (2) im Längsschnitt, nach Samman (44).

- | | | |
|-----------------|-----------------------------|-------------------|
| A = Nagelrand | F = Eponychium | I = Nagelfalzdach |
| B = Hyponychium | G = Epidermis | J = Matrix |
| C = Nagelplatte | H = Proximaler
Nagelfalz | K = Nagelbett |
| E = Kutikula | | |

Matrix

Die Matrix unguis ist aus einer Einstülpung der Epidermis hervorgegangen und erstreckt sich vom proximalen Rand der Einstülpung bis zur Lunula. Sie besteht aus einem besonderen Epithel, dem ein Stratum granulosum fehlt (1, 5). Neben der Onychisation (Vernagelung) ist die Matrix verantwortlich für die Bildung des größten Teils der Nagelplatte. Sie liefert der aus drei Schichten bestehenden Nagelplatte das Material für die dorsale und die intermediäre Schicht. Nur die unterste (palmare) Schicht der Nagelplatte wird von den Verhornungsprodukten des Nagelbettes gebildet.

Nagelbett

Das Nagelbett, unterhalb der Nagelplatte gelegen, erstreckt sich von der Lunula bis hin zum Hyponychium. Unter Hyponychium versteht man den Bezirk, der vom distalen Ende des Nagelbettes bis zur Fingerbeere reicht. Von der Nagelplatte selbst wird das Nagelbett durch eine aus zwei bis drei Zellreihen bestehenden Schicht getrennt, die sich in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung durch Hypochromasie auszeichnet. Nach Sudan-Schwarz-Färbung konnten Wolf und Hanusova eine feine intrazelluläre Körnelung der Zellen nachweisen (52). Wie schon erwähnt, ist das Nagelbett für die Bildung der untersten (palmaren) Schicht der Nagelplatte verantwortlich.

Nagelplatte

Die aus drei Schichten bestehende Nagelplatte stammt aus Verhornungsprodukten der Matrix und des Nagelbettes, wobei die dorsale und die intermediäre Schicht von der Matrix, die palmare Schicht vom Nagelbett gebildet wird.

Diese drei Nagelplattenschichten unterscheiden sich durch verschiedene spezifische Zellstrukturen und weisen ein unterschiedliches Verhalten auf (1, 33).

Dorsale Schicht: Die Zellen dieser Schicht erscheinen in Querschnitten langgestreckt, in Horizontalschnitten polyedrisch. Vereinzelt sind zentral gelegene Feulgen-negative Zellkernreste sichtbar. Das Keratin zeichnet sich durch besonders harte Konsistenz aus.

Intermediäre Schicht: Aufgrund ihrer Dicke bildet diese Schicht den Hauptanteil der Nagelplatte. In Längsschnitten zeigt sich, daß die Zellen hier anders konfiguriert sind und die Achsenrichtung von oben proximal nach unten distal verläuft. Die Zellen besitzen einen rundlichen, am proximalen Pol gelegenen Kernrest. Dieser läßt sich durch Goldimprägnation darstellen, wodurch die Wachstumsrichtung der Nagelzellen im histologischen Bild erkennbar ist (5). Es ist leicht vorstellbar, daß es bei Verlust der interlamellären Bindungen zu Aufsplitterungen, Inzisuren und Rissen kommen kann. Das Keratin dieser Schicht ist weicher als das der dorsalen Schicht.

Palmare Schicht: Hier liegen rundliche, polyedrische, kernhaltige Zellen vor. Diese Schicht stellt mit ihrem Nagelbettkeratin den weichsten Teil der Nagelplatte dar.

Das Keratin der Nägel, ähnlich wie das Haarkeratin aufgebaut, unterscheidet sich grundsätzlich vom Keratin der Epidermis. Es enthält zahlreiche Disulfidbindungen und Sulfhydrylgruppen, die in den verschiedenen Nagelschichten in unterschiedlicher Konzentration vorkommen. Außerdem sind Phospholipide und Kalzium vor allem in der härtesten Schicht, der dorsalen, nachweisbar. Mehr als die Disulfidbindungen und Sulfhydrylgruppen soll demnach der Kalziumgehalt die Härte einer Schicht bedingen (1). Dadurch wird auch die unterschiedliche Härte der einzelnen Zellschichten verständlich.

Die in der Matrix stattfindende Keratinisation (Onychisation) wurde aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen von Hashimoto beschrieben (30). Im Gegensatz zur Keratinisierung der Epidermiszellen wurden keine Keratohyalinkörper im normalen Nagel-epithel gefunden. Nagelzellen gehen folglich ohne ein Keratohyalinstadium unmittelbar in kernhaltige Nagelzellen über. Auf dem Weg ihrer Verhornung bildet die Nagelzelle am distalen Ende der Matrix sogenannte "membrane-coating-granules" (MCG), welche wieder abgestoßen werden und interzelluläre Kittsubstanz zum Zusammenhalt der einzelnen Nagelzellen liefern sollen.

Im Unterschied zu den epidermalen Hornzellen sollen nach elektronenmikroskopischen Untersuchungen auch bestimmte interzelluläre Bindungsstrukturen die Kompaktheit der Nagelzellen bedingen (13). Während die Korneozyten der Epidermis auf ihrer Wanderung an die Oberfläche die Verbindung mit den Nachbarzellen verlieren, liegen bei der Nagelplatte zahlreiche interzelluläre Bindungen mit verschiedenen Strukturen vor. So unterscheiden Caputo und Dadati (13) Bindungen vom "tight junction type", "intermediate junction type" und "desmosome-like-type".

Die Härte der Nagelzellen wird folglich sowohl von der Keratinisierung der Zellen als auch von dem Ausmaß und der Struktur der interzellulären Bindungen bedingt.

Wachstumsrichtung der Nagelzellen

Während bei der Epidermis das Zellwachstum von unten nach oben verläuft, wachsen die Nagelzellen von proximal nach distal. Dieses Phänomen wird unterschiedlich begründet.

Nach Alkiewicz ist für die Wachstumsrichtung eines jeden Epithels die Achsenrichtung der Papillen entscheidend (3, 5). Da in der Epidermis die Papillen senkrecht zur Oberfläche verlaufen, erfolgt das Wachstum vertikal, d. h. von unten nach oben. Beim Nagelbett liegen jedoch nach histologischen Untersuchungen die Papillen und auch die Kapillaren in fast schräg-horizontaler Richtung vor. Folglich findet das Nagelwachstum in der aufgezeigten Achsenrichtung statt.

Kligman versucht andererseits die Wachstumsrichtung dadurch zu erklären, daß auf die, wie in der Epidermis, von unten nach oben wachsenden Nagelzellen vom proximalen Nagelfalz ein Druck ausgeübt wird, wodurch das Nagelwachstum von proximal nach distal erfolgt (35). Die folgende schematische Darstellung nach Zaias (53) veranschaulicht Kligmans Vorstellung von der Wachstumsrichtung der Nagelzellen (Abb. 3).

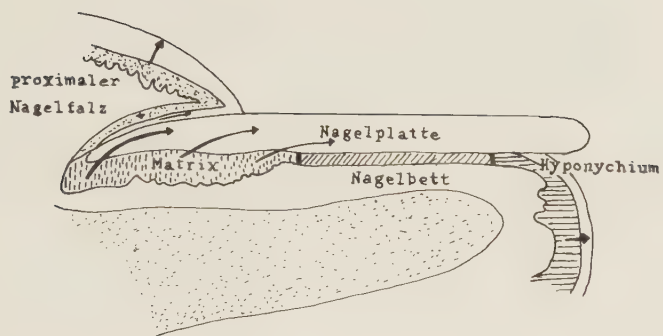


Abb. 3: Wachstumsrichtung des Nagels nach der Vorstellung von Kligman (35), in schematischer Darstellung nach Zaias (53).

D. Material und Methoden

I. Einteilung der Versuchsgruppen

Nachdem Germann die Zellfläche gesunder Nägel untersucht hat (25), soll in dieser Arbeit die Fläche von Nagelplattenkorneozyten bei gestörtem Nagelwachstum untersucht werden. Obwohl individuelle Unterschiede und Schwankungen in Bezug auf die Wachstumsgeschwindigkeit der Nägel bestehen, gibt es Krankheitsbilder mit pathologischen Nagelveränderungen, die mit klinisch gesichertem schnellen oder langsamen Wachstum einhergehen. Diese Wachstumsunterschiede bei bestimmten Erkrankungen führen zu der Einteilung in zwei Versuchsgruppen.

In die erste Gruppe fallen Erkrankungen der Nägel, die ein schnelles Nagelwachstum aufweisen. Als ein solches Krankheitsbild gilt die Psoriasis mit Nagelbefall (22). Da es sich um eine verhältnismäßig häufige Erkrankung handelt, setzt sich die erste Gruppe allein aus Psoriasiskranken zusammen.

Die zweite Gruppe beinhaltet Krankheiten mit verlangsamtem Nagelwachstum. Es sind relativ seltene Erkrankungen, weshalb in diese Gruppe mehrere und solch verschiedene Krankheitsbilder fallen wie Lichen ruber planus (drei Patienten), Alopecia areata (vier Patienten), Zinsser-Cole-Engman-Syndrom (Dyskeratosis congenita) (ein Patient), Koilonychie (ein Patient) und Trachyonychie (ein Patient).

Während bei der Koilonychie und der Trachyonychie ein verzögertes Nagelwachstum vermutet wird, liegt bei Lichen ruber planus, Alopecia areata und dem Zinsser-Cole-Engman-Syndrom ein klinisch gesichertes verzögertes Nagelwachstum vor. Diese Krankheiten können zur Atrophie und zum Verlust der Nägel führen.

Im Folgenden soll noch näher auf die einzelnen Krankheitsbilder und ihre Erscheinungsformen eingegangen werden.

Gruppe der Erkrankungen mit schnellem Nagelwachstum

Die Psoriasis gilt als eine Erkrankung, bei der eine gesteigerte epidermale Zellproliferationsrate zugrunde liegt. Die Mitochondrienzahl in den Epidermiszellen des Stratum basale und des verbreiterten Stratum spinosum ist deutlich vermehrt (34). Darüberhinaus ist die epidermale Zellproliferationsrate auch von einer starken Verminderung der Durchwanderungszeit (Transitzeit) der Epidermiszelle zur Hautoberfläche begleitet (10,48,49). Diese gesteigerte Zellproliferationsrate führt nicht nur an der Epidermis, sondern auch am Nagel zu einem beschleunigten Wachstum. Dawber verglich das Nagelwachstum gesunder Probanden mit dem der Psoriatiker. Dabei wiesen die Psoriatiker mit Nagelbefall das rascheste Wachstum auf (22).

Die Psoriasis gehört zu den häufigsten Hauterkrankungen überhaupt. Neben den Prädilektionsstellen an den Streckseiten der Extremitäten, dem seitlichen Kopf, der Rima ani und der Perianalregion sind unter anderem nicht selten die Finger- und Fußnägel befallen. Das Krankheitsbild kann sich auch an Fingern und Füßen allein manifestieren.

Die Einteilung der Nagelpsoriasis erfolgt nach topographischen Gesichtspunkten, weil sowohl die Matrix als auch das Nagelbett befallen sein können. Weiterhin wird das Krankheitsbild auch durch die Dauer, Intensität und das Ausmaß der Psoriasis bestimmt, woraus sich verschiedene klinische Zeichen erklären, die von den kleinsten Nagelläsionen bis hin zum vollkommenen Nagelverlust führen können. Befallen sind oft, - im Gegensatz zur Trichophytie - , sämtliche Finger- und Fußnägel, wobei der Befall der Fingernägel überwiegt.

Befall der Matrix

Tüpfelnägel (Psoriasis punctata unguium): Hierbei ist der psoriatische Herd in der proximalen Region der Matrix lokalisiert, in der die dorsale Schicht der Nagelplatte produziert wird. Die pathologische Reaktion dieser und aller psoriatischen Herde ist die Paronychie (pathologische Vernagelung), ein der Parakeratose analoger, aber nicht

identischer Vorgang (5). Histologisch charakteristisch ist beiden, im Gegensatz zu normalerweise kernlosen Korneozyten, die Kernpersistenz, die man sich durch eine vermehrte Hornbildungsrate bei gleichbleibender Rate des physiologischen Kernabbaus erklären kann (9). Zudem kommt es zu einer Lockerung der interzellulären Bindungen und damit zu einer Auflösung von Zellverbänden (5, 53). Dieser durch Paronychose gekennzeichnete Herd wächst mit dem Nagel distalwärts und erreicht den sichtbaren Teil der Nagelplatte. Dort ist der psoriatische Herd in hohem Maße mechanischen Beanspruchungen ausgesetzt, weshalb Mikrotraumen (Waschen, Reiben) auch zum Verlust dieses locker gefügten Gewebes führen. Das Resultat sind die zurückbleibenden Grübchen oder Tüpfel (Abb. 4). Diese Tüpfel sind meist zahlreich und unregelmäßig verteilt und zählen zu den häufigsten vorkommenden Nagelpsoriasisveränderungen (Abb. 5).

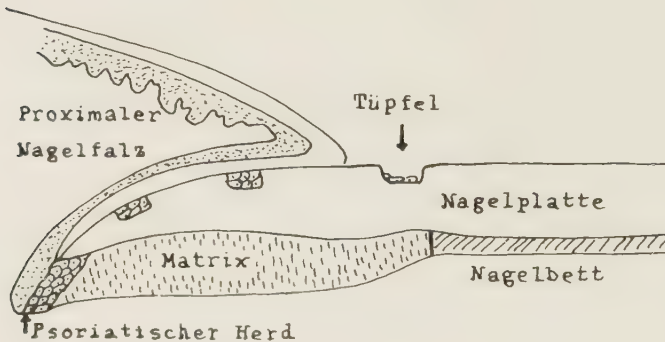


Abb. 4: Entstehung der psoriatischen Tüpfelnägel in schematischer Darstellung nach Zaias (53).

Krümelnägel: Bei totalem Befall der Matrix kommt es aufgrund der oben dargelegten Erläuterungen zu einer Zerkrümelung der gesamten Nagelplatte. Das Resultat ist der psoriatische Krümelnagel.



Abb. 5: Psoriatischer Tüpfelnagel mit zahlreichen, unregelmäßig verteilten Tüpfeln.

Befall des Nagelbettes

Ein weiteres Charakteristikum bei der Psoriasis ist neben der Paronychose (Parakeratose) die Papillomatose, eine Verlängerung der Papille mit ihren Gefäßen (5).

Diese Erscheinung der Psoriasis findet man bei einer frischen Effloreszenz an der Haut, noch bevor es zu der klassischen silbrig-weiß glänzenden Schuppung kommt. Unter der Nagelplatte ist dieses Phänomen als stecknadelkopfgroßer roter Fleck früh erkennbar. Dieser rötliche Fleck breitet sich tropfenförmig aus, bis er allmählich einen gelblich-braunen Farbton annimmt und daher wie ein

Öltropfen durch die Nagelsubstanz hindurchschimmert. Solche Ölflecke bilden sich mit dem wachsenden Nagel vor und erreichen schließlich den freien Rand. Da der Nagel durch den Ölfleck, d.h. durch subunguales Schuppenmaterial, von seiner Unterlage abgehoben wird, entleert sich eine krümelige Masse (47). Häufig treten psoriatische Nagelveränderungen in Form von Tüpfeln und Ölflecken an einem Nagel zusammen auf.

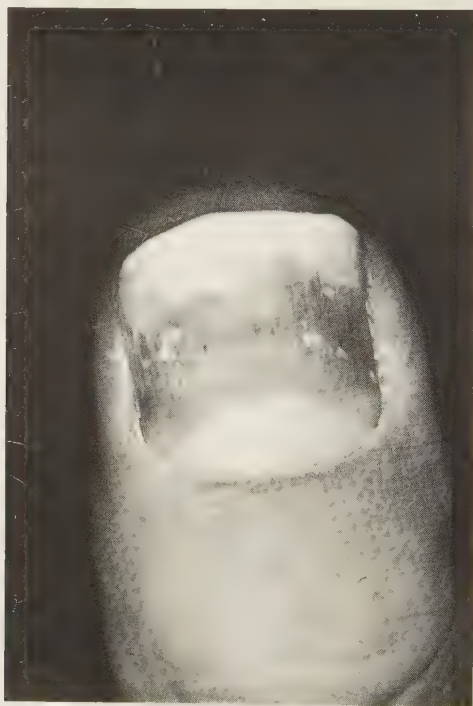


Abb. 6: Rechter Daumen eines 50jährigen Patienten
ölfleckartig verändert. Am freien Nagelrand
entleert sich subunguales Schuppenmaterial.

Gruppe der Erkrankungen mit langsamem Nagelwachstum

Lichen ruber planus

Lichen ruber planus mit Nagelbefall, Lichen ruber planus unguium, ist ein relativ seltenes Krankheitsbild. Von Samman wurden bei 200 Lichen-ruber-planus-Patienten 20 mit Nagelveränderungen gefunden (43). Fast immer sind neben den Nägeln auch die Prädispositionsstellen der Haut befallen (37,44). Es wurden jedoch schon Fälle beschrieben, bei denen es zum alleinigen Lichen-ruber-planus-Befall der Nägel kam (12,21). Selten sind sämtliche Nägel eines Patienten betroffen, sondern überwiegend nur einzelne vorgeschädigte oder stärker exponierte (37). Aber auch die von Hazelrigg et al. beschriebene "Twenty-nail dystrophy of childhood" ist nach neueren Untersuchungen nicht als selbstständiges Krankheitsbild, sondern teilweise als Lichen-ruber-planus-Befall aller Nägel zu werten (31,45).

Nach den makroskopischen Erscheinungsbildern werden die Nagelveränderungen beim Lichen ruber planus je nach Schweregrad in die atrophische, onychoptische und die onychorrhektische Form unterteilt. Da die atrophische und die onychoptische Form so selten ist und von manchen Autoren noch nie gesehen wurde (4), beschränke ich mich allein auf die Beschreibung der onychorrhektischen Form, zumal die drei in diesem Rahmen untersuchten Patienten auch nur diese Form des Lichen ruber planus aufwiesen.

Die Onychorrhektische Form ist bei weitem die häufigste des Lichen ruber planus und durch longitudinale tiefe Substanzdefekte der Nagelplatte gekennzeichnet. Diese Substanzdefekte werden in verschiedener Weise charakterisiert: "ridges", "flutings", Riffelung, Zersplitterung, Hohlkehlen (4, 37, 42, 43, 54). Betont wird aber immer der longitudinale Verlauf. Je nach Schweregrad des Lichen ruber planus unguium ist dieser Befund sehr ausgeprägt oder nur angedeutet. In einer Arbeit von Alkiewicz und Nowak (4) wurden aufgrund des longitudinalen Verlaufs der Nagelläsionen transversale Schnitte von den pathologisch veränderten Nägeln angefertigt. Dabei zeigte sich, daß immer die dorsale und intermediäre, nie dagegen die vom Nagelbett

gebildete palmare Schicht vom pathologischen Prozeß betroffen war. Ein wesentlicher Befund im histologischen Bild war die sogenannte Granulose (4, 37, 54). Alle Defekte der Nagelsubstanz waren von Nagelzellen umgeben, die in ihrem Protoplasma mit Hämatoxylin darstellbare Keratohyalinkörper enthielten. Dieser für die Korneozyten der Epidermis normale Befund ist als pathologisch zu werten, da er im normalen Nagelepithel nicht vorkommt, wie elektronenmikroskopische Untersuchungen von Hashimoto zeigen (30). An der Nagelplatte kommt es aufgrund der Granulose zu einer Lösung der interzellulären Bindungen. Die Folge sind Spaltbildungen, die später zur Abstoßung ganzer Nagelplattenanteile führen können, wenn Mikrotraumen hinzutreten. Somit sind für das klinische Bild des Lichen ruber planus unguium die pathologische Verhornung mit dem Auftreten der keratohyalinhaltigen Zellen und die damit verbundene Lösung der interzellulären Bindungen von Bedeutung (4, 5, 37, 54).



Abb. 7: Onychorrhektische Nagelveränderung bei Lichen ruber planus. Mittel- und Ringfinger eines 41jährigen Mannes mit typischen longitudinalen Splitterungen.

Alopecia areata

Für die Alopecia areata sind winzige, multiple, verschieden große Substanzdefekte im dorsalen Teil der Nagelplatte charakteristisch, die den Tüpfeln bei Nagelpsoriasis ähneln. Im Gegensatz zu den Tüpfelnägeln haben die grubchenförmigen Erosionen der Alopecia areata meist einen flachen Grund ohne scharfkantigen Rand. Zum Nagelverlust kommt es selten. Befallen sind nicht einzelne, sondern häufig alle Nägel. Meist treten die Nagelveränderungen nach dem Haarausfall auf. Es sind jedoch Fälle bekannt, bei denen der Haarausfall den Nagelveränderungen erst Monate später folgte. Demis und Weiner beschrieben zwei Patienten, wo neben der Alopezie und den Nagelveränderungen totale Vitiligo vorlag (23).

Nach Alkiewicz ist das pathologische Substrat der Nagelveränderungen bei Alopecia areata eine Lösung der interzellulären Bindungen in bestimmten Abschnitten der Nagelplatte (5).



Abb. 8: Zweiter bis fünfter Fingernagel eines 38jährigen Patienten mit multiplen, grubchenartigen Substanzdefekten bei Alopecia areata.

Zinsser-Cole-Engman-Syndrom (Dyskeratosis congenita)

Diese Erkrankung wurde erstmals von Zinsser im Jahre 1910 beschrieben, später wurden ähnliche Beobachtungen von Engman und Cole im Jahre 1925 gemacht. Da es sich um ein sehr seltenes Krankheitsbild handelt, sind nur wenige ätiologische Gesichtspunkte bekannt. Bisher sind erst 25 Fälle in der Literatur beschrieben worden. Es scheint ein x-gebundener rezessiver Erbgang vorzuliegen, weil bis auf einen Fall nur männliche Patienten erkrankten (46). Familiäres Auftreten wurde in 20 % der Fälle beobachtet. Das Zinsser-Cole-Engman-Syndrom ist ein Krankheitsbild, das in hohem Maße zur Entwicklung verschiedener Karzinomformen führt. Es sollte deshalb der Gruppe von Erkrankungen zugerechnet werden, die eine genetisch bedingte Neigung zur malignen Entartung besitzen, wie z.B. das Xeroderma pigmentosum. Es wurden sogar bei ein und demselben Patienten neben einem Adenokarzinom des Rektums ein Plattenepithelkarzinom der Lunge, der Zunge und des Nasopharynx gefunden (20). Daneben kommt es nicht selten zu hämatologischen Störungen in Form von aplastischer Anämie, Thrombozytopenie und Splenomegalie, bedingt durch Hypoplasie des Knochenmarks. Bryan und Nixon stellten fest, daß die hämatologischen Veränderungen bei Dyskeratosis congenita denen der Fanconi-Anämie sehr ähnlich sind (11). Aufgrund der hämatologischen Störungen und der Karzinomneigung besitzen Dyskeratosis-congenita-Patienten keine hohe Lebenserwartung. Der am längsten am Leben gebliebene Patient starb im Alter von 49 Jahren.

Die Kardinalsymptome des Zinsser-Cole-Engman-Syndroms stellten Marghescu und Braun-Falco zusammen (38): Poikilodermie, die zwischen dem fünften und dem zwölften Lebensjahr auftritt; Leukoplakie der Mundschleimhaut; palmo-plantare Hyperhidrosis; Obstruktion des Tränenkanals; sowie Verlust der Nägel.

Daneben kommen noch in unterschiedlicher Häufigkeit Aminoazidurie, Blasenbildung in der Mundschleimhaut und auf der Haut, Konjunktivitis, Ektopien des Augenlides und geistige Retardierung vor.

Das für diese Arbeit allein interessierende Kardinalsymptom des Nagelverlustes ist das früheste Zeichen der Erkrankung. Die Nägel werden kürzer, brüchig und fallen aus. Sie können zwar nachwachsen, erreichen aber nie normale Größe und Gestalt, sondern bleiben kurz und laufen an ihrem distalen Ende spitz zu. Die Veränderungen der Nägel haben einen ausgesprochenen atrophischen Charakter, wobei ganze Nagelplatten fehlen können, welche durch Nagelfragmente, ein Produkt der atrophischen Matrix , ersetzt werden.



Abb. 9: Kurze, rissige, atrophische Fingernägel eines 24jährigen Patienten mit Zinsser-Cole-Engman-Syndrom.

Koilonychie

Diese nach dem griechischen Wort *κοιλός* (=hohl) benannte Nagelveränderung wurde erstmals 1898 von Heller beschrieben und besteht in einer löffelartigen Vertiefung der Nagelplatte (spoon nails). Hervorgerufen wird diese löffelartige Vertiefung durch eine Synchronisationsstörung der an der Nagelbildung beteiligten Gewebe, der Matrix und des Nagelbettes (5). Kindernägel weisen häufig einen reversiblen koilonychieähnlichen Befund auf. Befallen sind meist mehrere, selten sämtliche Nägel. Als Vorstadium der Koilonychie gilt die Platonychie, wobei der konvex gebogene Nagel flach wird. Erst danach kommt es zu einer für die Koilonychie spezifischen partiellen konkaven Krümmung.

Die Ätiologie dieser Nagelveränderung ist nicht einheitlich, denn sowohl äußere Ursachen (Chemikalien, Arbeit in feucht-warmem Milieu oder in mit Waschmitteln versetztem Wasser), als auch innere Erkrankungen können auslösende Ursache sein. Unter den inneren Erkrankungen seien hypochrome Anämie, Gastritis, Eisenmangel, Typhus, Sprue, Pellagra, Morbus Cushing, Morbus Raynaud und Morbus Basedow erwähnt (5). Familiäres Auftreten der Koilonychie wurde von Bergeron und Stone beschrieben (8).



Abb. 10: Löffelartig verformte Fingernägel (spoon nails)
bei Koilonychie.

Trachyonychie

Für die Trachyonychie (griechisch *τραχύς* = rauh) ist die Rauheit der gesamten Nageloberfläche kennzeichnend. Diese Erkrankung, die alle Nägel befällt, wurde zum ersten Mal 1950 von Alkiewicz beschrieben (2). Es ist ein seltenes Krankheitsbild, das im Kindesalter fehlt. Die Nagelplatte ist durch histologisch sichtbare longitudinale, zottige Unregelmäßigkeiten und Rinnen verändert und liefert infolge herabgesetzter Dicke und Konsistenz keinen Margo liber. Trotz der dünnen Nagelplatte sind die drei Nagelzellschichten aber vollständig vorhanden. Sie können mit PAS-Färbung und der Toluidinblau-Reaktion unterschieden werden. Die Lunula bleibt unsichtbar. Für die obere Zellschicht ist hyperchromatisches Zytoplasma charakteristisch, was ein Beweis dafür ist, daß der Sitz des Krankheitsprozesses im proximalen Teil der Matrix zu suchen ist (2, 5).



Abb. 11: Nägel mit rauher Oberfläche und fehlender Lunula bei einem 16jährigen Patienten mit Trachyonychie

II. Aufschlüsselung des Krankengutes

Insgesamt wurden 20 Patienten untersucht, von denen zehn der Gruppe der Nagelerkrankungen mit schnellem und zehn der mit langsamem Nagelwachstum angehörten.

Die Gruppe mit schnell wachsenden Nagelerkrankungen setzte sich allein aus Psoriasispatienten zusammen. Als psoriatische Nagelveränderung wiesen vier Patienten Tüpfelnägel, fünf Tüpfelnägel in Verbindung mit Ölfleckennägeln auf, und ein Proband besaß Krümelnägel. Das Durchschnittsalter lag bei einer Altersverteilung von 22 bis 59 Jahren bei 38 Jahren (vier weibliche und sechs männliche Patienten).

In die Gruppe mit langsam wachsenden Nagelerkrankungen fielen drei Patienten mit Lichen ruber planus, vier mit Alopecia areata und je ein Patient mit Zinsser-Cole-Engman-Syndrom (Dyskeratosis congenita), Koilonychie und Trachyonychie. Bei einer Altersverteilung von 12 bis 57 Jahren lag hier das Durchschnittsalter bei 33 Jahren (drei weibliche und sieben männliche Patienten).

Bei jedem Patienten wurden an jeweils vier verschiedenen Nägeln Hornzellabrisse vorgenommen. Da aber oft nicht alle Nägel der Patienten pathologisch verändert waren, ließen sich nicht im voraus vier bestimmte Nägel für die Abnahme der Präparate festlegen. Die Folge war, daß statt von vier Nägeln, Meßwerte von fünf verschiedenen Nägeln in die Statistik eingingen.

Das Patientengut der Psoriasis Kranken stammte aus der Frauen- und Männerabteilung der Dermatologischen Universitätsklinik München (LMU).

Die Patienten mit langsam wachsenden Nagelerkrankungen wurden aus dem Krankenarchiv der Dermatologischen Universitätsklinik München (LMU) herausgesucht und zu einer Nachuntersuchung einbestellt.

N=20	Nagelerkrankungen mit schnellem Wachstum (N=10)	Nagelerkrankungen mit langsamem Wachstum (N=10)
Erkrankungen	Psoriasis: N Tüpfelnägel 4 Tüpfel und Ölflecke 5 Krümelnägel 1	N Lichen ruber planus 3 Alopecia areata 4 Zinsser-Cole-Engman 1 Koilonychie 1 Trachyonychie 1
weiblich	4	3
männlich	6	7
Alter	22-59 (38)	12-57 (33)

Tab.1 : Zusammenfassender Überblick über die Aufschlüsselung
des Krankengutes.

III. Zellgewinnung

Die für die Gewinnung von einzelnen Korneozyten der Epidermis angewandte "detergent scrub method" ist an der Nagelplatte nicht anwendbar, da hier besonders enge interzelluläre Bindungen vorliegen (13). Deshalb wurden, wie schon in der Arbeit von Germann (25), die Korneozyten der Nagelplatte in Anlehnung an die "adhesive slide technique" von Goldschmidt und Kligman (27) mit Hilfe eines Tesafilm-D dauerhaft Streifens von der Nageloberfläche abgerissen. Diese modifizierte Technik des Zellabrisses ermöglicht es, nicht nur Zelllagen, sondern einzelne, unversehrte Korneozyten der dorsalen Nagelplatte zu gewinnen. Außerdem gewährleistet diese Methode eine gute Reproduzierbarkeit der Materialgewinnung. Bei der Zellgewinnung wurde kein normaler, sondern ein spezieller Tesafilm-D dauerhaft ("D" steht für dokumentenecht) verwandt, der erst die Flächenunter-

suchung an Nagelzellen ermöglichte. Beiden Tesafilm-Arten ist gemeinsam, daß sie sich der gewölbten Oberfläche der Nagelplatte in jeder Form anpassen können und somit eine genügende Anzahl Zellen liefern. Ebenso verhindern beide aufgrund ihrer glatten Oberfläche, daß sich Luftblasen zwischen Tesafilm und Objektträger bilden. Der wichtige Unterschied aber ist die Transparenz des Tesafilm-D dauerhaft im Gegensatz zum normalen Tesafilm. Erst diese Eigenschaft ermöglicht nämlich, auch bei stärkster Vergrößerung, die Betrachtung der gewonnenen Zellen unter dem Mikroskop sowie die Anfertigung von Photographien.



Abb. 12 : Tesafilm-D dauerhaft. Hersteller: Beiersdorf AG, Hamburg

IV. Technik der Zellabnahme

Zur Zellabnahme wurde ein Streifen des Tesafilms-D dauerhaft vorsichtig einige Sekunden lang auf die Oberfläche der Nagelplatte gedrückt. Dabei durfte der ausgeübte Druck nur leicht sein, damit die Zellen nicht beschädigt oder als Zellschicht abgerissen wurden. Gerade bei pathologischen Nagelveränderungen, wie den psoriatischen Krümelnägeln oder den onychorrhektischen Nägeln bei Lichen ruber planus, genügte oft ein nur leichtes Abtupfen der Nageloberfläche mit dem Tesafilmstreifen. Bei der Zellabnahme mußte vor allem darauf geachtet werden, daß nur Nagelzellen und nicht auch Korneozyten der angrenzenden Hautbezirke (Nagelfalze) mit dem klebenden Tesafilm abgenommen wurden. Dieses Problem stellte sich besonders bei dem Patienten mit dem Zinsser-Cole-Engman-Syndrom, der an allen Fingern kurze, atrophische Nagelplatten besaß. Eine vorgefertigte Schablone, die die Nagelfalzregion abdeckte, konnte diese Schwierigkeit beseitigen.

V. Zellfärbung

Die Färbung der Zellen erfolgte mit einer Farblösung, die aus einer Mischung von Methylenblau und Rhodamin B im Verhältnis 3:1 bestand. Sie eignet sich nach Hölzle ausgezeichnet zur Darstellung von Hornzellen, weil die Zellstrukturen und Zellgrenzen zuverlässig, schnell und kontrastreich zur Darstellung kommen (32). Somit sind durch diese Farbmischung die morphologischen Parameter (Zellfläche, Zelldurchmesser, Zellzahl, Zellumriß, Trabekel- und Kernstrukturen) beurteilbar.

Angesetzt wurde die Rhodamin B Lösung aus Trockensubstanz mit 40 %igem Äthylalkohol. Pro ml Alkohol mußten 100 mg Rhodamin hinzugegeben werden. Da der Farbstoff in dieser hohen Konzentration sich kaum auflöste, wurde er mit drei Teilen Methylenblau versetzt, d.h. 2,5 g Rhodamin B Trockensubstanz, angesetzt in 25 ml 40%igem Äthylalkohol, wurden 75 ml Methylenblau hinzugefügt. Die trotz gründ-

licher Durchmischung ungelösten Farbpartikel wurden durch Filtration (Selecta Faltenpapier Nr. 595 1/2, $\varnothing$ 15 cm) entfernt.

Von dieser Farblösung pippetierte man jeweils einen Tropfen auf einen Objektträger. Anschließend mußten die mit Nagelzellen behafteten Tesafilm-D dauerhaft Streifen auf diese Objektträger geklebt werden. Die Einwirkdauer der Hornzellpräparate dauerte etwa 60 Sekunden. Nach dieser Zeit wurde die überschüssige Farbe seitlich unter dem Tesafilm-D dauerhaft Streifen herausgepreßt. Danach konnten die gefärbten Präparate sofort mikroskopisch ausgewertet werden.

VI. Zellflächenberechnung

Die Zellflächenberechnung erfolgte in zwei Schritten:

1. Die Zellzeichnung mit Hilfe des Mikroskopes in Verbindung mit einem Zeiss-Projektionstubus.
2. Planimetrische Ausmessung der Zellen und Zellflächenberechnung mit Hilfe des bekannten Vergrößerungsmaßstabes des Mikroskops.

Über ein Mikroskop wurden die Zellen der Hornzellpräparate mit Hilfe des Zeiss-Projektionstubus auf ein Zeichenpapier projiziert, wo die Umrisse der Zellen nachgezeichnet werden konnten. Von jedem Präparat wurden 50 Zellen gezeichnet. Der Vergrößerungsmaßstab mußte vorher mit einem graduierten Objektträger geeicht werden (Mikrometer, Leitz, Wetzlar, 2mm geteilt in 200 Teile). Bei Anwendung der Ölimmersionslinse ergab sich eine 1800-fache Vergrößerung.

Die gezeichneten Zellumrisse wurden mit einem geeichten Planimeter umfahren. Sodann konnten über den bekannten Vergrößerungsmaßstab des Mikroskopes die realen Zellflächen, ausgedrückt in μ^2 , berechnet werden. Der Meßfehler der Planimetrie beträgt 1-3% (32,41).

VII. Statistische Methoden

Von insgesamt 20 Patienten wurden jeweils vier verschiedene Nagelzellpräparate untersucht, wobei von jedem Präparat 50 Zellen planimetrisch berechnet wurden. Das ergibt 4000 ausgemessene Zellen.

Von den 20 Patienten gehörten zehn in die Gruppe der Nagelerkrankungen mit schnellem, zehn in die mit langsamem Wachstum (s.o.). Innerhalb jeder Gruppe wurden nach Fingern getrennt (Daumennagel, 2. Finger-, 3. Finger-, 4. Finger- und Großzehennagel) die Meßwerte zusammengefaßt und der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Sodann wurden die Mittelwerte beider Gruppen errechnet.

Zum Schluß wurden die Werte mit Hilfe des Students' -t-Test auf Signifikanz untersucht (24). Für die Berechnungen stand ein elektronischer Programmrechner (Hewlett-Packard-Calculator) zur Verfügung.

E. Ergebnisse

I. Morphologie der Korneozyten der Nagelplatte

Aufgrund der Untersuchungen von Hölzle an den Korneozyten der Epidermis wird die Morphologie der Korneozyten nach Zellumriß, den Trabekelstrukturen und den Kernstrukturen beurteilt (32)

<u>Zellumriß:</u>	pentagonal, hexagonal oder unregelmäßig
<u>Trabekelstrukturen:</u>	regelmäßig, ungeordnet, schwach ausgebildet oder fehlend
<u>Kernstrukturen:</u>	solide Kerne, Kernreste, Kernschatten oder keine Kerne

Tab. 2 : Einteilungsprinzipien der Zellmorphologie nach Hölzle (32).

Im Gegensatz zu den Korneozyten der Epidermis, die größtenteils regelmäßig pentagonale oder hexagonale Formen aufweisen (32), zeigen die Korneozyten der Nagelplatte überwiegend unregelmäßige polyedrische Formen mit abgerundeten Ecken. Die Trabekelstrukturen sind unregelmäßig, aber deutlich erkennbar. Bei gesunden Nägeln weisen die Korneozyten der oberflächlichen, dorsalen Schicht keine nachweisbaren Kernstrukturen auf (25). Abbildung 13 und 14 zeigen in unterschiedlicher Vergrößerung Korneozyten gesunder Nägel.

Bei gestörtem Nagelwachstum waren neben diesen kernlosen Korneozyten, - sowohl bei schnell als auch bei langsam wachsenden Nägeln - zellkernhaltige (parakeratotische) Zellen in verschieden hoher Anzahl zu beobachten. Diese parakeratotischen Zellen traten meist isoliert, seltener in Gruppen auf.

Die Abbildungen 15 und 16 zeigen parakeratotische Zellen beim Zinsser-Cole-Engman-Syndrom (Dyskeratosis congenita).

Die Abbildung 17 dagegen zeigt parakeratotische Zellen in Haufen oder Gruppen ("clusters") bei Alopecia areata.



Abb. 13 : Daumnagelzellen einer 81jährigen Frau ohne pathologische Nagelveränderung bei 200facher Vergrößerung. Die Zellformen sind überwiegend polyedrisch, doch unregelmäßig. Trabekelstrukturen und zentrale Aufhellungszonen sind erkennbar. Die Zellen haften zum Teil noch aneinander (25)



Abb. 14 Korneozyten des Daumennagels einer 81jährigen Patientin ohne pathologische Nagelveränderung bei 800facher Vergrößerung. Die Einzelzellen besitzen eine unregelmäßige, polyedrische Form mit abgerundeten Ecken. Zentrale Aufhellungszonen weisen auf den ursprünglichen Nukleolus hin (25).



Abb. 15: Zwei kernhaltige (parakeratotische) Korneozyten des Daumennagels eines 20jährigen Patienten mit Zinsser-Cole-Engman-Syndrom. Neben unregelmäßigen Zellumrissen besitzen die Zellen deutlich erkennbare, doch ungeordnete Trabekelstrukturen. Auffallend ist die Persistenz der Zellkerne. Vergrößerung 800:1.



Abb. 10 Zwei parakeratotische Nagelzellen vom Mittelfinger eines 20jährigen Patienten mit Zinsser-Cole-Engman-Syndrom bei 800facher Vergrößerung. Beide Zellen zeichnen sich durch Kernpersistenz aus, sind unregelmäßig geformt, mit abgerundeten Ecken und besitzen undeutliche bzw. kaum erkennbare Trabekelstrukturen. Die untere Zelle ist übersät mit Bakterien.



Abb. 17: Parakeratotische Zellen in Gruppen ("clusters") bei einem 31jährigen Patienten mit Alopecia areata. Zellgrenzen und Trabekelstrukturen sind nicht mehr erkennbar. In dem Zellhaufen liegen solide Zellkerne und Zelltrümmer unregelmäßig verteilt. Vergrößerung 800:1.

Siegelringzellen, eine vermutete Übergangsform von der kernhaltigen zur kernlosen Zelle, wurden bei Psoriasisbefall der Nägel beobachtet. Diese Zellart wurde von Goldschmidt und Thew als "halo cells" bei zytologischen Untersuchungen an epidermalen Psoriasisherden beschrieben (28). Es scheinen bei Psoriasisbefall der Epidermis und der Nägel vergleichbare zytologische Verhältnisse vorzuliegen.

Abbildung 18 zeigt eine Siegelringzelle bei Nagelpsoriasis.

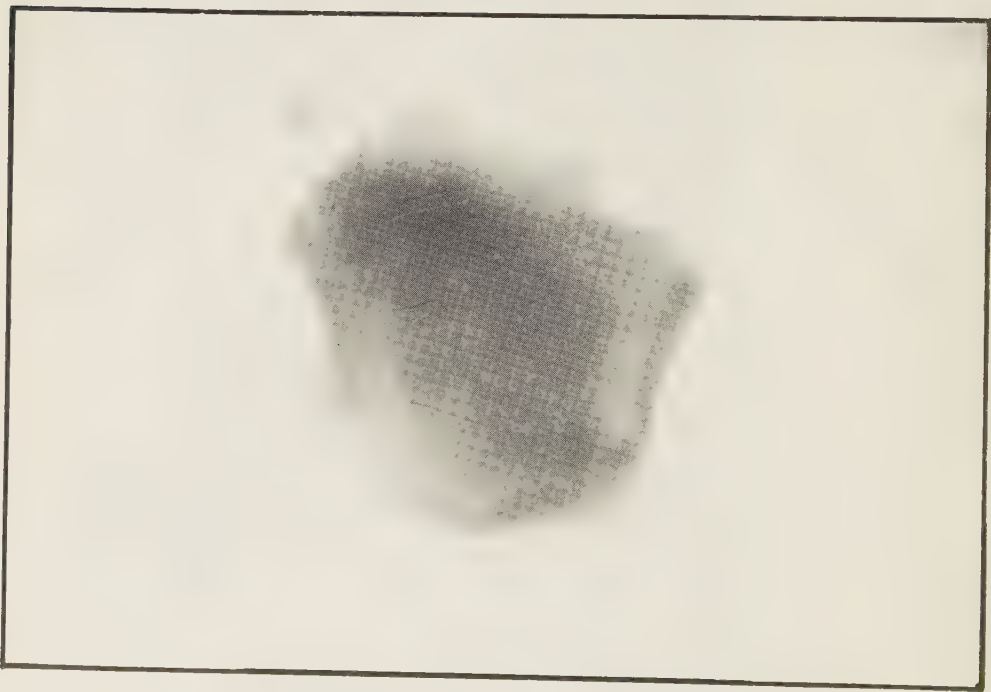


Abb. 18: Siegelringzelle ("halo cell") in 2000facher Vergrößerung bei einer 22jährigen Patientin mit psoriatischen Krümel-
nägeln. Von dem Zellkern ist nur noch ein an der Peri-
pherie an mehreren Stellen unterbrochener Ring zu sehen.
Der Zellumriß ist unregelmäßig, Trabekelstrukturen fehlen.

II. Zellfläche der Nagelzellen

Zellfläche in Abhängigkeit vom Nagelwachstum

Für die Gruppe der schnell wachsenden Nagelerkrankungen am Beispiel der Nagelpsoriasis errechneten sich für die einzelnen Nägel der zehn Patienten (N=10) folgende Mittelwerte und Standardabweichungen:

Daumen	2.Finger	3.Finger	4.Finger	Großzehe
872 μ^2	845 μ^2	886 μ^2	849 μ^2	851 μ^2
$\pm 62 \mu^2$	$\pm 66 \mu^2$	$\pm 44 \mu^2$	$\pm 63 \mu^2$	$\pm 71 \mu^2$

Tab. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Nägel in der Gruppe der schnell wachsenden Nagelerkrankungen (N=10).

Bei der Zusammenfassung der Zellflächen aller fünf Nägel ergab sich für schnell wachsende Nagelerkrankungen ein durchschnittlicher Zellflächenwert von 861 μ^2 .

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Nägel in der Gruppe der langsam wachsenden Nagelerkrankungen (N=10) wiesen folgende Werte auf:

Daumen	2.Finger	3.Finger	4.Finger	Großzehe
948 μ^2	914 μ^2	923 μ^2	920 μ^2	906 μ^2
$\pm 115 \mu^2$	$\pm 102 \mu^2$	$\pm 217 \mu^2$	$\pm 128 \mu^2$	$\pm 59 \mu^2$

Tab. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Nägel in der Gruppe der langsam wachsenden Nagelerkrankungen (N=10).

Auch von diesen wurde der durchschnittliche Zellflächenwert berechnet, der mit 923 μ^2 signifikant größer war ($p < 0,005$) als der Durch-

schnittswert bei psoriatisch veränderten Nägeln ($861 \mu^2$).

In der folgenden Graphik sind die einzelnen Meßwerte für die Nagelzellen von Daumen, 2. Finger, 3. Finger, 4. Finger und Großzehe beider Gruppen vergleichend dargestellt.

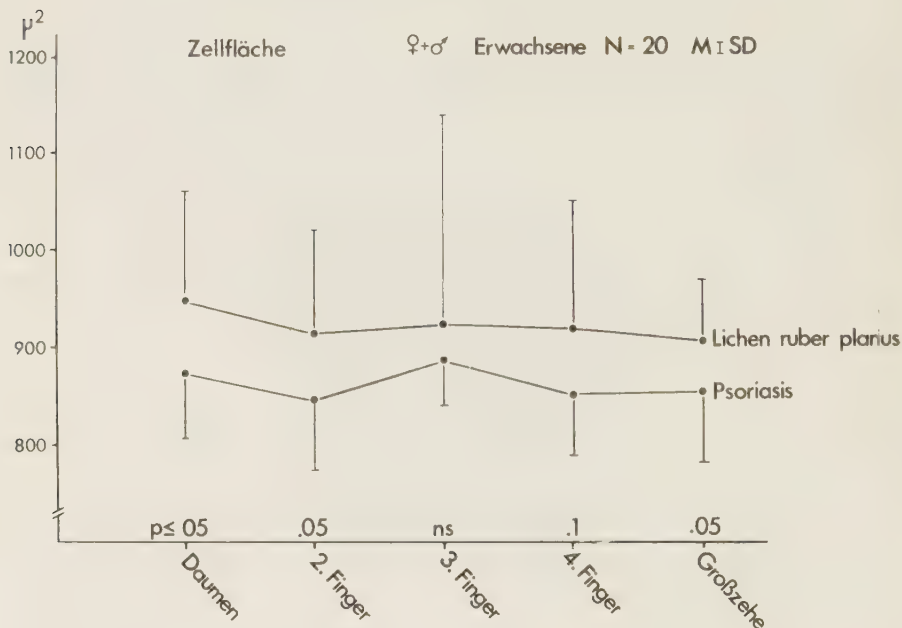


Abb. 19: Vergleich der Zellflächen in μ^2 von Nagelzellen bei schnell und langsam wachsenden Nagelerkrankungen. "Lichen ruber planus" steht für die Gesamtheit der langsam wachsenden Nagelerkrankungen. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzwerte bei N=20 Probanden.

Es ist zu erkennen, daß bei langsam wachsenden Nagelerkrankungen die Korneozyten jedes Nagels eine größere durchschnittliche Zellfläche aufweisen als bei Nagelpsoriasis. Bei den Meßwerten des 3. Fingers

ergibt sich kein signifikanter Größenunterschied.

Um weiterhin Aussagen darüber zu bekommen, ob vielleicht auch Unterschiede der Zellflächen zwischen den verschiedenen Nagelveränderungen bei Psoriasis selbst bestehen, wurden die gefundenen Meßwerte getrennt nach Patienten mit Tüpfel-, Tüpfel- in Verbindung mit Ölfleck- und Krümelnägeln aufgegliedert.

In jeder dieser drei Gruppen sind die Meßwerte der verschiedenen Nägel zusammengefaßt.

$$\text{Tüpfelnägel (N=4)} = 836 \mu^2 \pm 51 \mu^2$$

$$\text{Tüpfel- in Verbindung mit Ölflecknägeln (N=5)} = 869 \mu^2 \pm 58 \mu^2$$

$$\text{Krümelnägel (N=1)} = 813 \mu^2 \pm 50 \mu^2$$

Tab. 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der Zellflächen in μ^2 bei den einzelnen Erscheinungsformen der Nagelpsoriasis.

Die gefundenen Meßwerte weichen nur geringfügig voneinander ab, wobei Krümelnägeln, die als Produkt eines ausgeprägten Psoriasisbefalls der Nägel gelten, die kleinsten durchschnittlichen Zellflächen aufweisen.

Auch in der Gruppe der langsam wachsenden Nagelerkrankungen wurden für jedes Krankheitsbild getrennt der Mittelwert und die Standardabweichung berechnet. Dabei ergaben sich bei der Zusammenfassung der vier Nagelzellpräparate eines jeden Patienten folgende Meßwerte:

Lichen ruber planus (N=3) = $941 \mu^2 \pm 97 \mu^2$

Alopecia areata (N=4) = $897 \mu^2 \pm 32 \mu^2$

Zinsser-Cole-Engman-Syndrom (N=1) = $1183 \mu^2 \pm 191 \mu^2$

Koilonychie (N=1) = $815 \mu^2 \pm 38 \mu^2$

Trachyonychie (N=1) = $806 \mu^2 \pm 22 \mu^2$

Tab. 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Zellflächen in μ^2 bei den verschiedenen Krankheitsbildern in der Gruppe der langsam wachsenden Nagelerkrankungen.

Die Korneozyten beim Zinsser-Cole-Engman-Syndrom weisen mit $1183 \mu^2$ bei weitem die größten gemittelten Zellflächen und mit einer Standardabweichung von $191 \mu^2$ auch die größte Streubreite auf. Wenn auch im Durchschnitt wesentlich kleiner, so besitzen die Korneozyten beim Lichen ruber planus und bei der Alopecia areata mit $941 \mu^2$ bzw. $897 \mu^2$ noch immer eine gemittelte Zellfläche, die über der bei Nagelpsoriasis liegt. Dagegen liegen die Zellflächenwerte bei der Koilonychie ($815 \mu^2$) und der Trachyonychie ($806 \mu^2$) noch unterhalb denen bei Psoriasis. Neben der kleinsten Zellfläche besitzt die Trachyonychie mit $\pm 22 \mu^2$ auch die geringste Standardabweichung.

Abbildung 20 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Zellflächen für die einzelnen Krankheitsbilder graphisch wieder. Im Vergleich dazu ist die Durchschnittszellfläche bei Psoriasis eingetragen.

Zellfläche in Abhängigkeit vom Geschlecht

In den beiden sich im Wachstum unterscheidenden Gruppen wurden die Zellflächenwerte beider Geschlechter getrennt untereinander verglichen. Die Gruppe der Patienten mit Psoriasis setzte sich aus sechs

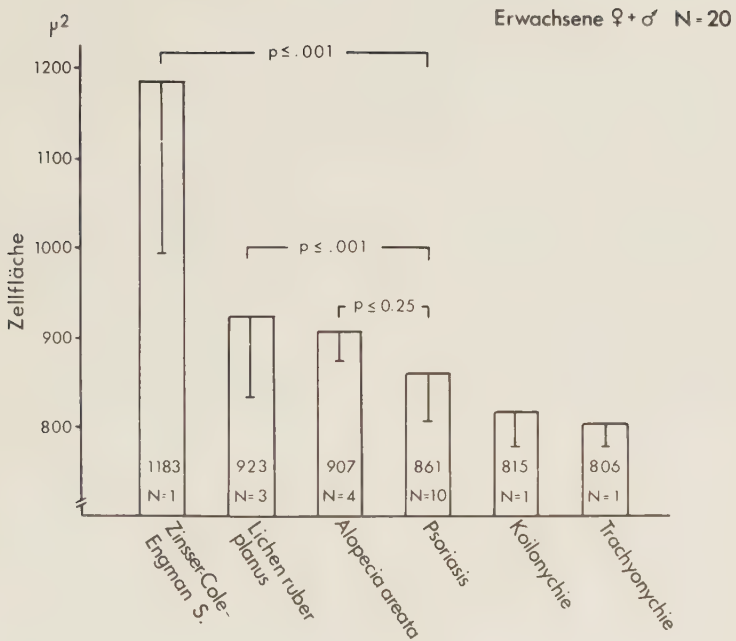


Abb. 20: Graphische Darstellung der Zellfläche in μ^2 bei den einzelnen langsam wachsenden Nagelerkrankungen und bei Psoriasis. Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzwerte.

männlichen und vier weiblichen Patienten, die der langsam wachsenden Nagelerkrankungen aus sieben männlichen und drei weiblichen zusammen.

Bei Psoriasis betrug der Durchschnittsflächenwert für männliche Patienten $860 \mu^2 \pm 60 \mu^2$, für weibliche $862 \mu^2 \pm 56 \mu^2$.

In der Gruppe der langsam wachsenden Nagelerkrankungen besaßen männliche Patienten mit einem Wert von $936 \mu^2 \pm 137 \mu^2$ etwas größere Zellflächen als Frauen ($888 \mu^2 \pm 91 \mu^2$).

F. Diskussion der Ergebnisse

I. Physiologische und pathologische Morphologie der Nagelplattenzellen

Die Korneozyten der Nagelplatte sind bei gesunden wie auch bei pathologisch veränderten Nägeln unregelmäßig polyedrisch konfiguriert und weisen ungeordnete oder fehlende Trabekelstrukturen auf. Hierin unterscheiden sie sich von den Korneozyten der Epidermis. Hornzellen gesunder Haut sind zur Hälfte regelmäßig polygonal geformt, wobei pentagonale und hexagonale Zellen im Verhältnis von 3:2 vorliegen. Außerdem zeichnen sich die Zellen des Stratum corneum der Epidermis durch deutliche, übersichtliche, parallel zum Zellumriß verlaufende Trabekelstrukturen aus (32). Erst eine Störung der Zellordnung, hervorgerufen durch Änderung in der Zellproliferationsrate wie bei Verletzung, Ekzem oder experimenteller Dermatitis führt an der Epidermis zum Verlust regelmäßiger Zellumrisse und geordneter Trabekelstrukturen (15, 17, 32). Die Trabekelstrukturen entstehen dadurch, daß jede einzelne Hornzelle von fünf bis sechs Nachbarzellen dachziegelartig überlappt wird. Jede dieser Zellen hinterläßt mit ihrem Rand auf der darüberliegenden Zelle eine stärker anfärbbare Begrenzungsline, die im Präparat als Trabekel imponiert. Da an gesunder Haut nach dem "stacking"-Prinzip die Zellagen säulenartig angeordnet sind, entstehen dadurch regelmäßige Zellumrisse mit geordneten, parallel zum Zellumriß verlaufenden Trabekelstrukturen (16, 17). Nach Untersuchungen von Christophers (15, 17, 18) und Christophers et al. (19) wird diese Kolumnärstruktur der Hornschicht durch Verletzungen, gesteigerter Zellproliferation und beschleunigten Zellumsatzes, sowie durch zunehmende Hornschichtdicke zerstört. Diese Störung der Zellagen führt zu unregelmäßigen Zellen mit ungeordneten Trabekelstrukturen. Zu diesen Ergebnissen kam auch Hölzle, der die Morphologie der Hornzellen bei Ekzem und experimenteller Dermatitis ausgelöst durch Hornzellabriß und Vitamin-A-Säure beschrieb, und das Auf-

treten überwiegend unregelmäßig geformter Zellen mit undeutlichen oder fehlenden Trabekelstrukturen feststellte (32). Da an der Nagelplatte schon bei gesunden Nägeln Zellen mit unregelmäßigem Umriss und ungeordneten Trabekelstrukturen vorliegen, ist es fraglich, ob das "stacking"-Prinzip auf die Verhältnisse an der Nagelplatte übertragbar ist. Im Gegensatz zur Epidermis erfolgt das Nagelwachstum in den drei Schichten der Nagelplatte nicht von unten nach oben, sondern von proximal nach distal, was einen säulenartigen Aufbau der Zellagen im Sinne einer Kolumnärstruktur unwahrscheinlich macht. Außerdem verhindert eine stark entwickelte Hornschicht, die an Orten mit besonders großer Beanspruchung vorliegt, wie z. B. an Hand und Fußsohle, die Ausbildung einer Kolumnärstruktur (18). Im Vergleich zu Arealen mit geringer mechanischer Beanspruchung ist dort die Zellproliferation stark erhöht und die Durchwanderungszeit durch die Epidermis verkürzt, so daß sich ein regelrechtes "stacking" nicht entwickeln kann. Vergleichbare Verhältnisse könnten auch an der Nagelplatte vorliegen.

Korneozyten der Nagelplatten wie der Epidermis besitzen unter normalen Umständen keine Zellkerne. Dagegen treten bei pathologischen Nagelveränderungen mit schnellem und mit langsamem Wachstum, also unabhängig von der Wachstumsgeschwindigkeit der Nägel, in unterschiedlicher Anzahl zellkernhaltige (parakeratotische) Zellen auf. Allerdings scheint die Ausprägung der Parakeratose mit dem klinischen und morphologischen Erscheinungsbild zu korrelieren. Bei der Psoriasis ist aufgrund von histologischen Untersuchungen schon seit längerem bekannt, daß sich die psoriatische Verhornungsstörung nicht nur in einer vermehrten Hornzellproduktion (Hyperkeratose), sondern auch in einer Verhornungsstörung mit Parakeratose manifestiert, wobei die Parakeratose keineswegs spezifisch für Psoriasis ist. Da bei der Psoriasis die Zellproliferationsrate gesteigert ist, der Stoffwechsel erhöht und die Durchlaufzeit der Epidermiszellen zur Hautoberfläche

hochgradig vermindert ist, liegt die Vermutung nahe, daß die vermehrte Hornbildungsrate bei gleichbleibender Rate des physiologischen Kernabbaus sowie die Störung in der Keratinisierung zur Kernpersistenz in der Hornschicht führen (9, 10). Ebenso läßt sich auch das Vorkommen parakeratotischer Zellen bei Psoriasisbefall der Nägel erklären. Es ist jedoch fraglich, ob dieser quantitative Vorgang für die Entstehung von parakeratotischen Zellen allein verantwortlich ist. Es zeigten sich nicht nur bei Nagelpsoriasis parakeratotische Zellen, sondern auch in hohem Maße beim Zinsser-Cole-Engman-Syndrom, weniger häufig bei Alopecia areata. Gerade vom Zinsser-Cole-Engman-Syndrom ist bekannt, daß es im Verlauf der Erkrankung zu Veränderungen der Nägel kommt, die einen ausgesprochenen atrophischen Charakter besitzen, wobei ganze Nagelplatten fehlen können. Bei diesem Sachverhalt ist eher eine erniedrigte Zellproliferationsrate, eine Stoffwechselsenkung, eine verlängerte Durchlaufzeit der Korneozyten und eine noch nicht näher bekannte Störung in der Keratinisierung zu vermuten. Auch tierexperimentelle Untersuchungen von Christophers und Braun-Falco ergaben gute Hinweise, daß maximale Stimulation der Epidermisneubildung alleine keinen parakeratotischen Verhornungsmechanismus indizieren muß (14). Es besteht nach Braun-Falco die Möglichkeit, daß neben der Erhöhung der Zellproliferationsrate auch die epidermale Zellausdifferenzierung, d. h. die Homöostase innerhalb der Epidermis bei der Entstehung von parakeratotischen Zellen gestört ist (10). Ebenso ist am Nagelorgan in diesem Sinne an eine Störung der ineinandergreifenden Regulation von Zellproliferation und Ausdifferenzierung zu denken, wodurch das Auftreten parakeratotischer Zellen sowohl bei Psoriasis als auch bei Erkrankungen der Nägel mit langsamem Wachstum erklärt werden könnte.

Neben parakeratotischen Zellen fanden sich auch sogenannte "Siegelringzellen", die unter den verschiedenen Krankheitsbildern allerdings nur bei psoriatischen Nagelveränderungen zu beobachten

waren. Dieser Zelltyp wurde schon von Goldschmidt und Thew aufgrund histologischer Untersuchungen als "halo cells" beschrieben (28). Obwohl die Häufigkeit dieser "halo cells" bei etwa 80 % der untersuchten Psoriasisfälle lag, sind sie dennoch nicht pathognomonisch für Psoriasis oder psoriasiforme Erkrankungen, weil sie auch bei seborrhoischer Dermatitis, Mykosis fungoides und einigen anderen Erkrankungen in allerdings wesentlich geringerer Häufigkeit auftraten. Nach ihrem Erscheinungsbild sind diese "Siegelringzellen" leicht zu erkennen, da vom eigenen Zellkern nur noch an der Peripherie ein an mehreren Stellen unterbrochenes Band zu sehen ist. Es wird vermutet, daß sie eine Übergangsform von kernhaltigen (parakeratotischen) zu kernlosen Zellen darstellen und mit einer erhöhten Zellproliferationsrate vergesellschaftet sind (28).

Da diese "Siegelringzellen" nicht nur bei psoriatischen Hautveränderungen, sondern auch bei psoriatisch veränderten Nägeln beobachtet wurden, läßt sich vermuten, daß sich die zytopathologischen Veränderungen bei Psoriasis, unabhängig vom befallenen Areal, gleichen.

II. Einfluß der Wachstumsgeschwindigkeit der Nägel auf die Zellfläche

Diese Arbeit hat gezeigt, daß signifikante Größenunterschiede an den Zellflächen von schnell und langsam wachsenden Nagelerkrankungen bestehen. So betrug die durchschnittliche Zellfläche bei Nagelpsoriasis $861 \mu^2 \pm 58 \mu^2$ im Vergleich zu $923 \mu^2 \pm 127 \mu^2$ bei langsam wachsenden Nagelerkrankungen ($p < 0,005$).

Dawber untersuchte das Wachstum psoriatischer Nägel und stellte ein gegenüber der Norm beschleunigtes Wachstum der Nägel fest (22). Darüberhinaus fand Landherr, daß die Nägel von Psoriatikern mit Nagelveränderungen ein schnelleres Wachstum im Vergleich zu Psoriatikern ohne Nagelveränderungen aufwiesen (36). Unter den psoriatisch veränderten Nägeln erreichten dabei Krümelnägel die maximalen Werte,

die dreimal so hoch waren wie die bei normalem Wachstum. Da Psoriasis als eine Erkrankung gilt, die mit einer Erhöhung der Zellproliferationsrate, Steigerung des Stoffwechsels und mit einer verkürzten Durchlaufzeit der Hornzelle zur Oberfläche einhergeht, scheint es, als ob diese pathobiologischen Vorgänge die Flächenabnahme der Nagelzellen bei Psoriasis bedingen. Vergleichbare Untersuchungen an Korneozyten der Haut zeigten, daß auch hier eine beschleunigte Epidermopoese mit einer Verkleinerung der Zellfläche einhergeht. Hölzle beschrieb bei Ekzem und experimenteller Dermatitis, provoziert durch Hornzellabriß und Vitamin-A-Säure, eine gesteigerte Zellproliferationsrate und gleichzeitig eine Zellflächenabnahme (32). Auch sind an der Körperoberfläche Zonen unterschiedlicher Wachstumsgeschwindigkeit bekannt, die zu Unterschieden in Bezug auf die Zellfläche führen (40). Während Korneozyten der Stirn ($750 \mu^2$) und der Hand zum Beispiel ein schnelles Wachstum und kleine Zellflächen aufweisen, zählen der Oberschenkel und die Axilla zu den Zonen mit geringer Zellproliferationsrate, deren Korneozyten große Zellflächen besitzen, z. B. Axilla $1200 \mu^2$.

Nicht nur pathologische Nagelveränderungen, sondern auch das steigende Lebensalter führen zu einer Größenzunahme der Nagelplattenzellen. Nach den Untersuchungen von Germann an gesunden Nägeln besitzen Säuglinge eine durchschnittliche Zellfläche von $588 \mu^2$, Erwachsene im Alter von 16-36 Jahren eine Fläche von $810 \mu^2$, während Erwachsene über 75 Jahren eine Fläche von $1026 \mu^2$ aufweisen (25). Hamilton et al. zeigte, daß mit steigendem Lebensalter die Wachstumsrate der Nägel abnimmt (29). Ebenso verringert sich das Wachstum der Haare und die Abschuppung der Haut. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Bean, der das Wachstum seines eigenen Daumennagels in Abständen von 10, 20 und 25 Jahren beobachtete und dabei eine Abnahme des Wachstums in der zweiten Periode feststellte, während das Wachstum in der dritten Periode wesentlich langsamer wurde (7). Die Durch-

laufzeit der Korneozyten zur Hautoberfläche und die Erneuerungszeit des Stratum corneum bei alten und bei jungen Männern bestimmten Baker und Blair (6). Es zeigte sich, daß die Erneuerungszeit der Hornschicht und die Durchlaufzeit der Zellen zur Hautoberfläche mit steigendem Alter zunehmen. So fand Plewig auch eine altersabhängige Zellflächenzunahme bei den Korneozyten des Stratum corneum (40).

Alle diese Untersuchungen lassen den Schluß vermuten, daß unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten der Nägel wie der Epidermis die Zellflächen der Korneozyten beeinflussen, unabhängig davon, ob ein pathologisches Geschehen, Lokalisations- oder Altersunterschied zu diesem Wachstumsunterschied führte. Zusammenfassend kann festgehalten werden:

Schnelles Nagelwachstum, bedingt durch eine Erhöhung der Zellproliferationsrate und durch eine Verkürzung der Durchlaufzeit der Korneozyten, führt zu Korneozyten mit kleinerer Zellfläche.

Langsames Nagelwachstum dagegen, aufgrund erniedrigter Zellproliferationsrate und verlängerter Durchlaufzeit, hat Korneozyten mit größerer Zellfläche zur Folge.

Vergleicht man die Zellflächenwerte gesunder Nägel mit denen schnell und langsam wachsender Nagelerkrankungen, so dürfen nur Meßwerte gleicher Altersgruppen zum Vergleich herangezogen werden, weil die Zellfläche der Korneozyten altersabhängig ist (25). Germann untersuchte die Zellfläche gesunder Nägel in drei Altersgruppen (Säuglinge, Erwachsene und alte Menschen), wobei die Gruppe der Erwachsenen (16-36 Jahren) ein vergleichbares Kollektiv zu den Patienten mit Nagelpsoriasis (Durchschnittsalter 38 Jahre) und denen mit langsam wachsenden Nagelerkrankungen (Durchschnittsalter 32 Jahre) darstellte. Während die durchschnittliche Zellfläche bei Nagelpsoriasis bei $861 \mu^2$ lag und sich signifikant von der bei langsam wachsenden Nagelerkrankungen unterschied ($923 \mu^2$), ergaben die Zellflächenberechnungen von Germann für Nägel mit normalem Wachstum nur einen

Durchschnittszellflächenwert von $810 \mu^2$. Die erwartete Konstellation, daß die Meßwerte gesunder Nägel zwischen denen der schnell und langsam wachsenden Nägel liegt, trat nicht ein. Der Grund könnte darin liegen, daß die einzelnen Meßwerte von verschiedenen Untersuchern stammen. Die Auswahl der zu zeichnenden Zellen wie die Zellzeichnung unter dem Mikroskop selbst unterliegen geringen subjektiven Schwankungen. Jedoch geben die Zellflächenwerte für den Daumennagel annähernd die erwarteten Verhältnisse wieder. So betrug die durchschnittliche Zellfläche des Daumennagels bei schnellem Wachstum $872 \mu^2$, bei normalem Wachstum $882 \mu^2$ und bei langsamem Wachstum $948 \mu^2$. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 21 graphisch dargestellt.

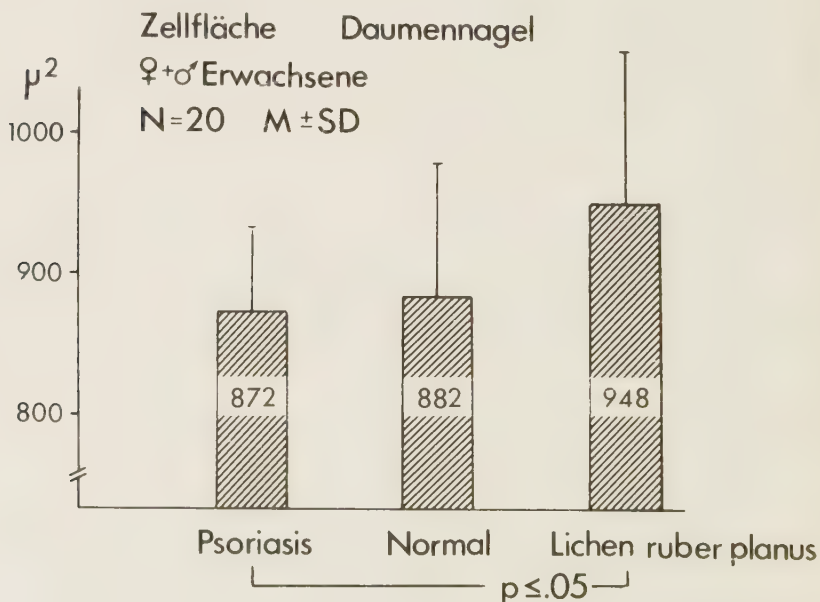


Abb. 21: Vergleich der Zellflächen in μ^2 bei schnellem, normalem und langsamem Nagelwachstum am Beispiel der Daumennagelzellen. "Lichen ruber planus" steht für die Gruppe der langsam wachsenden Nagelerkrankungen. Mittelwert und Standardabweichung, N = 20.

Bei der Aufgliederung des Kollektivs der langsam wachsenden Nagelerkrankungen in die einzelnen Krankheitsbilder fiel auf, daß die durchschnittliche Nagelzellfläche bei Koilonychie ($815 \mu^2$) und bei Trachyonychie ($806 \mu^2$) einen kleineren Meßwert aufwies als bei psoriatisch veränderten Nägeln ($861 \mu^2$). Die Nagelveränderungen bei Koilonychie und bei Trachyonychie sollen aufgrund klinischer Beobachtungen mit einem langsamen Nagelwachstum verbunden sein (persönliche Mitteilung von G. Plewig). Im Schrifttum liegen keine Angaben darüber vor. Verlangsamtes Wachstum allerdings müßte nach den vorherigen Erläuterungen mit einer Zellflächenzunahme verbunden sein und nicht, wie im vorliegenden Falle, zu einer Zellflächenabnahme führen. Dieses Ergebnis läßt daher die Vermutung zu, daß bei Koilonychie und Trachyonychie, entgegen der klinischen Beobachtung, ein schnelles Nagelwachstum vorliegt. Weitere Untersuchungen an einem größeren Patientengut müssen erfolgen.

Nagelplattenzellen beim Zinsser-Cole-Engman-Syndrom besitzen mit einem Meßwert von $1183 \mu^2$ die durchschnittlich größte Zellfläche, während in der Gruppe der psoriatischen Nägel die Zellfläche der Krümelnägel den niedrigsten Wert erreicht ($813 \mu^2$). Die Nagelveränderungen beim Zinsser-Cole-Engman-Syndrom weisen eine ausgeprägte atrophische Form auf und können zum ständigen Nagelverlust führen. Ebenso ist von den Krümelnägeln bekannt, daß sie die stärkste Form psoriatischer Nagelveränderungen darstellen, weil es aufgrund eines totalen Matrixbefalles zur Zerkrümelung der ganzen Nagelplatte kommt. Diese Zellflächenunterschiede innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen lassen vermuten, daß die Zellfläche mit dem Schweregrad bzw. der Ausprägung der pathologischen Nagelveränderungen gut korrelieren.

Nagelzellen gesunder wie auch pathologisch veränderter Nägel besitzen keine geschlechtsspezifischen Größenunterschiede (25). Darin unterscheiden sie sich von den Korneozyten einzelner Epidermisregionen, bei denen Frauen größere Zellen aufweisen als Männer (40).

G. Literaturverzeichnis

1. Achten, G.: Normale Histologie und Histochemie des Nagels.
In: Jadassohns Handb. Haut- u. Geschl.-Krkh., Erg.-Werk
Bd. I/1, Springer 1968, 339-376
2. Alkiewicz, J.: Trachyonychie. Ann.Derm.Syph. 10:136-140, 1950
3. Alkiewicz, J.: Pathologische Reaktionen an den epithelialen
Anhangsgebilden: Nägel. In: Jadassohns Handb. Haut- u. Geschl.-
-Krkh., Erg.-Werk Bd. I/2, Springer 1964, 299-343
4. Alkiewicz, J., Nowak, Zdz.: Zur Klinik und Histologie des
Lichen ruber planus unguium. Arch.Klin. exp.Derm. 238:
346-355, 1970
5. Alkiewicz, J., Pfister, R.: Atlas der Nagelkrankheiten, Patholo-
gie, Klinik und Differentialdiagnose. F.K.Schattauer Verlag,
Stuttgart-New York, 1976
6. Baker, H., Blair, C.P.: Cell replacement in the human stratum
corneum in old age. Brit.J.Derm. 80: 367-372, 1968
7. Bean, W.B.: A note on finger nail growth. J. invest.Derm.
20: 27-31, 1953
8. Bergeron, J.R., Stone, O.J.: Koilonychia. A report of familial
spoon nails. Arch.Derm. 95: 351, 1967
9. Braun-Falco, O.: Das Wesen des parakeratotischen Verhornungs-
modus aus histochemischer Sicht. Klin.Wschr. 35: 1182-1184,
1957
10. Braun-Falco, O.: Neuere Aspekte zur Pathogenese der Hauterschei-
nungen bei Psoriasis. Hautarzt 27: 363-374, 1976
11. Bryan, H.G., Nixon, R.K.: Dyskeratosis congenita and familial
pancytopenia. JAMA 192: 203, 1965
12. Burgoon, C.F., Jr, Kostrzewa, R.M.: Lichen planus limited to
the nails. Arch.Derm. 100: 371, 1969
13. Caputo, R., Dadati, E.: Preliminary observations about the ultra-
structure of the human nail plate treated with thioglycolic acid.
Arch.Klin. exp.Derm. 231: 344-354, 1968

14. Christophers, E., Braun-Falco, O.: Mechanism of parakeratosis.
Brit.J.Derm. 82: 268-275, 1970
15. Christophers, E.: The architecture of the stratum corneum after
wounding. J.invest.Derm. 57: 241-246, 1971
16. Christophers, E.: Cellular architecture of the stratum corneum.
J.invest.Derm. 56: 165-169, 1971
17. Christophers, E.: Die epidermale Columnärstruktur.
Z.Zellforsch. 114: 441-450, 1971
18. Christophers, E.: Correlation between column formation, thick-
ness and rate of new cell production in guinea pig ear epidermis.
Virchow Arch.Abt.B Zellpath. 10: 286-292, 1972
19. Christophers, E., Wolff, H.H., Laurence, E.B.: The formation
of epidermal cell columns. J.invest.Derm. 62: 555-559, 1974
20. Cole, H.N., Cole, H.N., Jr, Lascheid, W.P.: Dyskeratosis
congenita. Relationship to poikiloderma atrophicans vasculare
and to aplastic anemia of Fanconi. Arch.Derm. 76:
712-719, 1957
21. Cornelius, C.E.III, Shelly, W.B.: Permanent anonychia due to
lichen planus. Arch.Derm. 96: 434-435, 1967
22. Dawber, R.: Fingernail growth in normal and psoriatic subjects.
Brit.J.Derm. 82: 454-457, 1970
23. Demis, D.J., Weiner, M.A.: Alopecia universalis, onycho-
dystrophy and total vitiligo. Arch.Derm. 88: 195-201, 1963
24. Geigy, J.R.: Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy,
Basel, Schweiz, 7. Auflage
25. Germann, H.: Morphologie und Größe von Korneozyten mensch-
licher Nagelplatten. Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und
Lokalisation. Inaugural-Dissertation, München, 1978
26. McGinley, K.J., Marples, R.R., Plewig, G.: A method for
visualizing and quantitating the desquamating portion of
the human stratum corneum. J.invest.Derm. 53: 107-111,
1969

27. Goldschmidt, H., Kligman, A. M. : Exfoliative cytology of human horny layer: Methods of cell removal and microscopic techniques. Arch.Derm. 96: 572-576, 1967
28. Goldschmidt, H., Thew, M.A. : Exfoliative cytology of psoriasis and other common dermatoses: Quantitative analysis of parakeratotic horny cells in 266 patients. Arch.Derm. 106: 476-483, 1972
29. Hamilton, J.B., Terada, H., Mestler, G.E. : Studies of growth throughout the life span in Japanese; growth and size of nails and their relationship to age, sex, heredity and other factors. J.Geront 10: 401-415, 1955
30. Hashimoto, K. : Ultrastructural study of keratinisation of the normal human nail. J.invest.Derm. 54: 436, 1970
31. Hazelrigg, D.E., Duncan, C., Jaratt, M. : Twenty-nail dystrophy of childhood. Arch.Derm. 113: 73-75, 1977
32. Hölzle, E., Plewig, G. : Effects of dermatitis, stripping, and steroids on the morphology of corneocytes. A new bioassay. J.invest.Derm. 68: 350-356, 1977
33. Jarrett, A., Spearman R.I.C. : The histochemistry of the human nail. Arch.Derm. 94: 652-657, 1966
34. Kalkoff, K.W., Berger, H. : Submikroskopische Befunde bei Psoriasis vulgaris unter Fluocinolon-acetonid. Hautarzt 16: 483-489, 1965
35. Kligman, A.M. : Why do nails grow out instead up? Arch.Derm. 84: 313-315, 1961
36. Landherr, G. : Nagelwachstumsmessungen bei Psoriatikern unter Photochemotherapie, Inaugural-Dissertation, München, 1979
37. Male, O. : Über Nagelveränderungen beim Lichen ruber planus. Hautarzt 21: 445-454, 1970
38. Marghescu, S., Braun-Falco, O. : Über die kongenitalen Poikilodermien (ein analytischer Versuch). Derm.Wschr. 151: 9-19, 1965
39. Plewig, G., Marples, R.R. : Regional differences of cell sizes in the human stratum corneum. Part I. J.invest.Derm. 54: 13-18, 1970

40. Plewig, G. : Regional differences of cell sizes in the human stratum corneum. Part II. : Effects of sex and age. J.invest. Derm. 54: 19-23, 1970
41. Plewig, G. : Größe, Form und Anordnung verhornender Schleimhautzellen. Arch.Derm.Forsch. 242: 30-42, 1971
42. Ronchese, F. : Nail in lichen planus. Arch. Derm. 91: 347-350, 1965
43. Samman, P.D. : The nail in lichen planus. Brit.J.Derm. 73: 288-292, 1961
44. Samman, P.D. : The nails in disease. W. Heinemann ltd. , London, 1972, 2. Auflage
45. Scher, R.K. , Fischbein, R. , Ackermann, A.B. : Twenty-nail dystrophy. A variant of lichen planus. Arch.Derm. 114: 612, 1978
46. Sorrow, J.M. ,Jr, Hill, C. , Hitch, J.M. : Dyskeratosis congenita. First report of its occurrence in a female and a review of the literature. Arch.Derm. 88. : 340-347, 1963
47. Weber, G. : Der "psoriatische Ölfleck" (Gotttron) ein wenig bekanntes Symptom der Schuppenflechte. Derm.Wschr. 128: 739-741, 1953
48. Weinstein, G.D. , v.Scott, E.J. : Autoradiographic analysis of turnover times of normal and psoriatic epidermis. J.invest. Derm. 45: 257-262, 1965
49. Weinstein, G.D. , Frost, P. : Abnormal cell proliferation in psoriasis. J.invest.Derm. 50: 254-259, 1968
50. Williamson, P. , Kligman, A.M. : A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. J.invest.Derm. 45: 498-503, 1965
51. Wolf, J. : Die innere Struktur der Zellen des Stratum desquamans der menschlichen Epidermis. Zeitschr.f.mikr.-anatom.For-schung 46: 170-202, 1939
52. Wolf, J. , Hanusova, S. : The structure and genesis of the nail plate. Folia morph.(Praha) 14: 257-282, 1966
53. Zaias, N. : Psoriasis of the nails. A clinical-pathologic study. Arch.Derm. 99: 567-579, 1969
54. Zaias, N. : The nail in lichen planus. Arch.Derm. 101: 264-271, 1970

Herrn Professor Dr. O. Braun-Falco danke ich, da er mir die Möglichkeit gab, meine Arbeit an seiner Klinik anzufertigen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. G. Plewig, der wesentlich zum Gelingen der Arbeit beitrug, indem er mich mit seinem Rat stets freundlich und hilfreich unterstützte.

Nicht zuletzt möchte ich mich aber auch an dieser Stelle bei meiner Mutter bedanken, die mir das Universitätsstudium ermöglichte.

LEBENS LAUF:

Am 28.9.1949 wurde ich als jüngstes von zwei Kindern des Landgerichtsrates Werner Barran und seiner Ehefrau Ursula geb. Demann in Lingen/Ems geboren. Mein Vater war am 9.2.1949 an den Folgen einer Kriegsverletzung verstorben.

1955 zog meine Mutter nach Hamburg, wo ich 1956 eingeschult wurde und vier Jahre lang die Volksschule St. Marien besuchte. Anschließend wechselte ich auf den humanistischen Zweig des Jesuitengymnasiums St. Ansgar und legte dort am 5.2.1970 meine Reifeprüfung ab.

Da ich aufgrund des numerus clausus für das Medizinstudium einen Ablehnungsbescheid erhielt, begann ich im SS 1970 mit dem Studium der Biologie an der Universität Hamburg.

Nachdem ich innerhalb des Biologiestudiums alle die für das Medizinstudium anerkannten Praktika abgeleistet hatte, nahm ich im SS 1971 das Studium der Rechtswissenschaften auf. Von der Universität Hamburg wechselte ich im WS 1971/72 an die Ludwig Maximilians-Universität München. Für das SS 1973 erhielt ich nach dreijähriger Wartezeit die Zulassung zum Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians-Universität München. Im Frühjahr 1976 und 1978 absolvierte ich den ersten und zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Mit der vorliegenden Dissertation war ich, mit Unterbrechungen durch Studium und Examina, vom Herbst 1976 bis Frühjahr 1979 beschäftigt.

